



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Incidencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes inmunosuprimidos hospitalizados en el servicio de medicina N°1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Lima. Enero a diciembre 2013**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y  
Tropicales

## **AUTOR**

**Paul Sánchez Rodrigo**

LIMA – PERÚ  
2015

# **INDICE**

	Página
Resumen	i
Abstrac	ii
I. Introducción	1
II. Marco teórico	3
III. Material y métodos	16
IV. Resultados	23
V. Discusión	30
VI. Conclusiones	33
VII. Bibliografía	34
VIII. Anexos	38

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes inmunosuprimidos hospitalizados, en el Servicio de Medicina N° 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Lima. Enero a diciembre 2013.

**Materiales y métodos.** El estudio realizado fue de tipo descriptivo, retrospectivo, de corte transversal; se consideraron a todos los pacientes inmunosuprimidos con infecciones fúngicas invasivas hospitalizados en el servicio de medicina 1 del HNGAI y que cumplieron con los criterios de inclusión seleccionados para el presente estudio, los gráficos fueron elaborados en el programa SPSS versión N° 21.

**Resultados.** Se seleccionaron 39 pacientes para el estudio, de los cuales el 66.5% fueron varones, el 35.9% tuvieron entre los 41 y 50 años, el 87.1% tuvieron un tiempo de hospitalización de menos de 7 días, el 38.5% tuvieron HIV, el 79.5% tuvieron un tiempo de enfermedad mayor de 15 días, el órgano más comprometido fue la sangre con el 59% y la Cándida fue el agente etiológico más frecuente con el 41%.

**Conclusión.** Los pacientes inmunosuprimidos con infección micótica invasiva hospitalizados en el HNGAI es más frecuente en hombres, entre los 41 y 50 años, con un tiempo de enfermedad de más de 15 días y la duración de la hospitalización comprendido entre 8 a 15 días, el agente fúngico más frecuente fue Cándida, afectando principalmente a la sangre .

**Palabras Claves:** infección, fúngica, invasiva, inmunosuprimidos.

## ABSTRACT

**Objective.** *To determine the incidence of invasive fungal infections in immunocompromised patients hospitalized in the Department of Medicine No. 1 Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital in Lima. January to December 2013.*

**Materials and methods.** *The study was descriptive, retrospective, cross-sectional type; were considered for all patients with invasive fungal infections immunocompromised hospitalized in the medical 1of HNGAI and who met the criteria selected for this study inclusion, the graphics were produced in SPSS version # 21.*

**Results.** *39 patients for the study, of whom 66.5% were male, 35.9% were between 41 and 50 years, 87.1% had a hospital stay of less than 7 days, 38.5% had HIV, were selected 79.5 % had a longer disease 15 days, the more committed organ was blood with 59% and Candida was the most common etiologic agent with 41%.*

**Conclusion.** *Immunosuppressed patients with invasive fungal infection in hospitalized HNGAI is more common in men between 41 and 50 years, with a time of more than 15 days illness and duration of hospitalization comprised between 8 to 15 days; causes Candida, mainly affecting the blood.*

**Keywords:** *infection, fungal, invasive immunosuppressed.*

## I. INTRODUCCIÓN

El riesgo de desarrollar una infección fúngica invasiva en pacientes inmunosuprimidos ha aumentado durante los últimos 30 años y es de tipo oportunista.

En la actualidad el concepto “paciente inmunosuprimido” no puede ser aplicado exclusivamente a grupos clásicos de paciente con cáncer, infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o sometidos a trasplantes. El tratamiento citotóxico o con anticuerpos monoclonales de enfermedades mucho más comunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatoria intestinal ha hecho que el universo de pacientes con distintos niveles de “compromiso inmunológico” haya aumentado exponencialmente.

Este concepto “compromiso inmunológico”, al menos de manera superficial, puede ser definido como la facilidad o la predisposición de adquirir infecciones que no ocurren en pacientes inmuno -competentes.

Dentro de las infecciones oportunistas, las producidas por bacterias, salvo excepciones, son manejadas con éxito. No ocurre lo mismo con las infecciones producidas por hongos.

Frente a la infección fúngica, el ser humano se defiende utilizando diferentes estrategias entre las que destacan las barreras cutáneas - epiteliales y la activación del sistema inmunitario.

Dentro de este grupo de infecciones fúngicas invasivas se encuentran causados principalmente: *Cándida albicans*; *Aspergillosis*; *Mucormicosis* entre los más importantes.

Durante los últimos años hemos asistido a avances, tanto bajo el punto de vista diagnóstico: procedimientos nuevos y técnicas diagnósticas así como terapéutico;

persistiendo altas tasas de morbilidad y mortalidad en los países con recursos limitados, debido al acceso limitado que tienen los pacientes a estos avances.

La incidencia de las infecciones micóticas sistémicas aumentó en las últimas décadas como consecuencia de la inmunosupresión provocada por la quimioterapia, los trasplantes y la infección por VIH , así como de la mayor supervivencia de los pacientes graves debido a los adelantos en los cuidados intensivos. La mayoría de las infecciones micóticas sistémicas se asocian con mortalidad significativa, a lo que se deben agregar las dificultades para el diagnóstico precoz y el precio de los nuevos antimicóticos.

En este trabajo de investigación nos enfocamos a determinar su incidencia y el verdadero valor clínico de las infecciones fúngicas invasivas a fin de poder establecer medidas de control y la describir algunos aspectos epidemiológicos de las principales infecciones fúngicas invasivas en pacientes inmunosuprimidos.

## II. MARCO TEÓRICO

Los hongos son organismos ubicuos en la naturaleza en la que ocupan un importante nicho ecológico. Se encuentran en la tierra, el suelo, el agua, sobre restos orgánicos, las plantas o los animales. Los hongos que interesan a la micología médica adoptan dos formas fundamentales: levadura y filamentosa; la mayoría de ellos se presentan sólo con una forma pero algunos hongos (dimórficos) presentan las dos <sup>1</sup>.

Se han reconocido más de 100 especies de hongos como causantes de enfermedad humana; sólo algunas de ellas parecen depender del huésped humano como parásitos y la mayoría sólo lo infectan de forma accidental. Desde un punto de vista práctico las micosis se han dividido en profundas, o sistémicas, y cutáneas. Las micosis profundas afectan a órganos o vísceras internas y su puerta de entrada suele ser la respiratoria por la inhalación de esporas presentes en el ambiente <sup>1</sup>.

### **Neumonía por *pneumocystis jirovecii***

La neumonía por *P. jirovecii* es causada por el hongo *P. jirovecii* (antes *P. carinii*). Es la infección pulmonar oportunista más frecuente en pacientes con sida, con una mortalidad que varía entre 10% y 30% <sup>1,2</sup>.

En países con amplia utilización de la terapia antirretroviral altamente efectiva, su incidencia ha declinado desde el inicio de los años 90, pero permanece como la infección oportunista centinela en pacientes que desconocen su estado de infección por VIH, aquéllos infectados pero que no reciben cuidado y en quienes ha fracasado la terapia antiviral <sup>1,2</sup>.

Como enfermedad marcadora del paso a sida, en Estados Unidos ha descendido del 50% en 1988, al 39% en 1996, por el uso de la terapia antirretroviral altamente efectiva y de la profilaxis primaria (3-6). Sin embargo, a pesar de la disminución en su incidencia, la mortalidad hospitalaria continúa siendo alta, debido a que ahora se presenta en pacientes gravemente inmunocomprometidos y con factores de riesgo adicionales que determinan un peor pronóstico, como son: edad avanzada, infección

concomitante con Citomegalovirus, CD4 inferior a 50 células/mm<sup>3</sup> y ausencia de profilaxis con trimetoprim sulfametosaxol <sup>3</sup>.

Frecuentemente, el desarrollo de esta micosis se asocia con un conteo de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> y se acompaña de fiebre, disnea y tos no productiva. En forma característica, las radiografías de tórax muestran infiltrados intersticiales bilaterales difusos, pero pueden ser normales en el 10% <sup>4,5</sup>.

Nuevos grupos de pacientes han sido identificados en riesgo, después de epidemia de en pacientes con SIDA. Varios autores de estudios retrospectivos han descrito la epidemiología de *P. jirovecii* en la pacientes no-VIH. Muchas hipótesis podrían explicar el mayor riesgo de estas poblaciones, como el uso de tratamientos intensivos inmunosupresores, agentes anti-cáncer e inmunomoduladores, y el progreso en el diagnóstico de la infección. El factor de riesgo más importante para *P. jirovecii* en los no VIH son: el uso de corticosteroides originando defectos en la inmunidad celular, linfopenia (idiopática o inducida por fármacos), agentes inmunomoduladores, terapias de anticuerpos monoclonales o policlonales, inhibidores de la calcineurina, malignidades onco-hematológicas, trasplante de órganos sólidos <sup>6</sup>.

Las inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia combinada severa y especialmente ligada al cromosoma X hiper-IgMsyndrome) y desnutrición grave son factores de riesgo adicionales <sup>6</sup>.

Varios estudios se han identificado algunos factores que reflejan la gravedad de la enfermedad y predicen un pobre resultado clínico con la terapia, como son: disminución de la oxigenación alveolar, con gradiente alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> inferior a 30 mm Hg, compromiso pulmonar extenso bilateral, presencia de otra enfermedad pulmonar intercurrente, incremento de los niveles séricos de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), elevación de neutrófilos en el lavado broncoalveolar (LBA) y enfermedad recurrente más que primaria <sup>7</sup>.

Recientemente, Daly et al<sup>8</sup> estudiaron tres fragmentos glucoproteicos de *P. jirovecii* y, utilizando la técnica de ELISA, encontraron que pacientes VIH positivos con neumonía



por *P. jirovecii* presentaban títulos de anticuerpos significativamente más elevados que los individuos sanos.

Debido a que *P. jirovecii* no se puede cultivar, el diagnóstico por el laboratorio se basa en la observación directa del microorganismo en muestras respiratorias, obtenidas por esputo inducido o por lavado broncoalveolar, utilizando coloraciones especiales como Giemsa, azul de toluidina o plata metenamina, o mediante técnicas de fluorescencia, como calcoflúor blanco y anticuerpos monoclonales o policlonales específicos que mejoran la sensibilidad. La sensibilidad de estas técnicas varía entre 35% y 92%, según la muestra clínica utilizada <sup>9</sup>.

El diagnóstico definitivo se basa en la identificación del microorganismo en la histopatología. La inducción del esputo con solución salina hipertónica tiene un rendimiento diagnóstico que van de 50 a 90% y una especificidad cercana al 100%. La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar tiene 90% de sensibilidad y especificidad del 100% <sup>7,8</sup>.

Los datos recientes muestran que la medición de (1-3)-beta-glucano (BG) (componente de la pared celular de los quistes de *P. jirovecii*) en el suero es una herramienta útil para el diagnóstico de la PCP. Beta Glucano puede detectarse y medirse cuantitativamente en los sueros de los pacientes, y se reconoce una correlación entre los niveles de BG y el diagnóstico o la gravedad de micosis <sup>10</sup>.

La medición de los niveles de BG en el suero como un indicador de diagnóstico de PCP ha producido una amplia gama de resultados, con una sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 65-100%. Varios estudios han encontrado que los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) (liberados a partir de células a un daño de su membrana citoplasmática) son aumentado en pacientes PCP, probablemente debido a la lesión pulmonar causada por el patógeno <sup>10,11</sup>.

El nivel de LDH como marcador de la PCP ha demostrado que tiene una sensibilidad 78-100% y 45-78% especificidad <sup>11</sup>.

El diagnóstico molecular de neumonía por *P. jirovecii* se basa en la amplificación de secuencias de ADN utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Entre los genes blanco utilizados se encuentran: la subunidad grande y la subunidad pequeña del ARN mitocondrial, regiones ITS (del inglés, internal transcribed spacer) y la enzima timidilato sintasa, entre otros. La sensibilidad de la PCR varía entre 30% y 100%, de acuerdo con la técnica, la muestra y el gen analizado <sup>12</sup>.

Medicamentos efectivos contra *Pneumocystis* son trimetropin/sulfametoxazol, el cual actúa inhibiendo la síntesis del ácido fólico, pentamidina, clindamicina, primaquina, dapsona y atavacuona. Debe realizarse profilaxis primaria con trimetoprim sulfametoxazol en todos los pacientes con infección por VIH con un recuento de células CD4 inferior a 200/mm<sup>3</sup>; y profilaxis secundaria, luego de la enfermedad, hasta que los linfocitos CD4 superen las 200 células <sup>12</sup>.

## **Candidiasis**

El término candidiasis comprende una amplia variedad de cuadros clínicos que tienen en común ser ocasionados por levaduras del género *Cándida* <sup>11,12</sup>.

Se trata de la micosis oportunista de mayor importancia en el hospedero con compromiso del sistema inmune, especialmente en individuos positivos para VIH y en pacientes no VIH, en los cuales se presenta hasta en 90% durante el curso de la enfermedad como compromiso mucocutáneo <sup>13</sup>.

Candidemia se puede definir como la presencia de cualquier especie del género *Candida* en la sangre <sup>14</sup>.

De las muchas especies que se agrupan en el género *Cándida*, *C. albicans* es el agente etiológico de mayor frecuencia; sin embargo, especies diferentes, como *C. krusei*, *C. parapsilopsis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. keffir* y *C. guilliermondi* entre otras, son reconocidas como patógenos importantes en pacientes inmunocomprometidos <sup>13,14</sup>.

Un componente importante del diagnóstico precoz son los factores de riesgo para la infección en pacientes críticamente enfermos no neutropénicos. Uno de los puntajes de predicción de riesgo comúnmente utilizadas son los Criterios de León et al. que incluye nutrición parenteral (1 punto), cirugía (1 punto), la colonización multifocal (1 punto) y sepsis severa (2 puntos). Según este método, los sujetos con un puntuación > 2,5 fueron casi ocho veces más probabilidades de desarrollar candidiasis que aquellos con una puntuación <2.5 <sup>15</sup>

Muchos estudios han establecido factores de riesgo-probable en un intento de identificar a los pacientes candidatos para el tratamiento empírico y anticipado (preemptive) mediante el reconocimiento de factores de riesgo para infecciones asociadas a *Cándida* invasiva son: (i) número de antibióticos recibidos antes de la infección con el, (ii) el aislamiento de *Cándida* spp. desde sitios distintos de la sangre; (iii) hemodiálisis anterior; (iv) uso previo de un catéter de Hickman, (v) extensa cirugía reciente del aparato abdominal, y (vi) larga estancia en UCI <sup>16</sup>.

Entre pacientes con riesgo para Candidemia no-albicans, se identificaron una o más comorbilidades, pero ninguno tenía un tumor maligno sólido. Varios factores, incluyendo enfermedad renal crónica, bacteriemia previa, trasplante renal, neutropenia, tratamiento con corticosteroides, uso de catéter venoso central, y la mortalidad a 30 días, tenían una representación significativa en *Cándida* no albicans <sup>16,17</sup>.

El diagnóstico de laboratorio de la candidiasis invasora se basa en 3 estrategias complementarias: la observación del hongo en la muestra clínica, el cultivo y la detección de marcadores biológicos, componentes que circulan por el torrente sanguíneo de los pacientes con candidiasis invasora. Actualmente, los marcadores biológicos de interés diagnóstico son el manano, el  $\beta$ -1,3-D-glucano, el ácido desoxirribonucleico (ADN) de *Cándida* y algunos anticuerpos que se producen contra antígenos de la pared celular de *Cándida* <sup>17</sup>.

El diagnóstico rápido de Candidemia es difícil, ya que los hemocultivos carecen de sensibilidad y son positivos en menos del 60% de los pacientes con candidiasis invasiva probada en pacientes inmunosuprimidos <sup>17, 18</sup>.

Los hemocultivos es esencial para el diagnóstico de Candidemia. Hay una serie de directrices internacionales, incluidas las recomendaciones generales para la toma y procesamiento de muestras de sangre para asegurar el aislamiento óptimo de los microorganismos. Según ESCMID Procedimientos de diagnóstico para candidiasis 2012: El número hemocultivos recomendado es de 3 por sesión, con un volumen total que varía de acuerdo con la edad del paciente, 40-60 mL para adultos. Para la obtención de los hemocultivos es uno después del otro de diferentes sitios, y la técnica es la venopunción La frecuencia recomendada es de todos los días cuando se sospecha de la Candidemia , y el período de incubación debe ser de al menos 5 días <sup>16</sup>.

El glucano como componente de la pared celular fúngica formado por monómeros de glucosa unidos con enlaces  $\beta$ -1,3 y  $\beta$ -1,6. El  $\beta$ -1,3-D-glucano se libera durante la infección y puede detectarse en los líquidos biológicos (principalmente suero) de pacientes con distintos tipos de micosis invasoras. El  $\beta$ -1,3-D-glucano se detecta en pacientes con candidiasis, aspergilosis, neumocistosis y algunos con criptococosis, pero no en las zigomicosis. Por tanto, una prueba positiva puede utilizarse como marcador de infección fúngica, pero no permite identificar la especie <sup>17,18</sup>.

La detección de  $\beta$ -1,3-D-glucano se positivizó (>80 ug/ml) antes de que se obtuviesen evidencias clínicas, microbiológicas, radiológicas y/o histopatológicas de las infecciones fúngicas invasoras. En el subgrupo de pacientes con candidiasis invasora, la prueba presentó una sensibilidad del 59%, una especificidad del 96%, un valor predictivo positivo del 67% y un valor predictivo negativo del 94% <sup>17,18,19</sup>.

Los métodos de identificación para las levaduras de interés clínico se basan en el estudio de las características morfológicas macroscópicas y microscópicas obtenidas en el cultivo, junto con los patrones bioquímicos o genéticos <sup>20</sup>.

Cándida spp. puede observarse al microscopio como células ovaladas o redondeadas (3 a 7  $\mu$ m de diámetro), Gram positivas y con un metabolismo principalmente aerobio. Esta levadura es capaz de producir gemación y formar pseudohifas, hifas verdaderas ambas; además, posee una reproducción asexual por blastoconidias. La especie C.

albicans produce tubos germinativos y éste es uno de los principales parámetros para su diferenciación <sup>20</sup>.

La identificación de la especie es muy importante para la terapia, debido a que la infección puede ser ocasionada por algunas especies con resistencia intrínseca al fluconazol, como *C. glabrata* y *C. krusei* <sup>20</sup>.

## **Aspergilosis**

La aspergilosis pulmonar invasiva (IPA) sigue siendo una causa de elevada morbilidad, la mortalidad y la elevada utilización de recursos especialmente en pacientes onco-hematológico y pacientes infectados con Virus Inmunodeficiencia humana. Sin embargo, la evaluación de resultados aspergilosis es igualmente problemático, tanto en la práctica clínica diaria y en estudios clínicos. En concreto debido a la ausencia de un marcador sensible para monitorizar la respuesta al tratamiento <sup>21</sup>.

La incidencia de la aspergilosis invasiva es sin embargo diferente dependiendo de la enfermedad subyacente: hasta un 24% para los pacientes con leucemia aguda, hasta un 10% en pacientes con TCMH alogénico, y hasta un 7% en los pacientes con malignidades <sup>21</sup>.

La patología por *Aspergillus* en los pacientes asociados al virus inmunodeficiencia humana es muy poco frecuente (0,39-0,9%). Generalmente aparece en pacientes con enfermedad avanzada (< 50 linfocitos CD4) y con otros factores de riesgo añadido como neutropenia y corticoterapia prolongada. La presentación clínica más frecuente es la pulmonar bien como nódulos o cavitaciones de predominio en lóbulos superiores de curso subagudo, como traqueobronquitis necrosante pseudomembranosa (ulceraciones y pseudomembranas) con obstrucción al flujo aéreo, como infiltrados uni o bilaterales de evolución rápida o bien en forma de aspergiloma <sup>22</sup>.

La aparición de imágenes en la radiografía de tórax es tardía e inespecífica. La TAC torácica de alta resolución es más precoz y aunque tampoco es específica pone de manifiesto algunos signos muy sugestivos de IFI <sup>22</sup>. Su uso sistemático ha permitido

conocer el patrón evolutivo de estas infecciones: al diagnóstico de la infección, más del 95% de los pacientes presentan el “signo del halo” alrededor de la imagen de condensación y 2 semanas más tarde coincidiendo con la recuperación de los neutrófilos en más del 65% de los casos se observa cavitación de la lesión <sup>22</sup>.

Para establecer el diagnóstico de IFI se utilizan los criterios de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el MSG (Mycoses Study Group). Estos organismos definen: **IFI probada**: histocitopatología positiva con hifas o esporas a partir de una biopsia o de una aspiración con aguja, con evidencia de lesión hística asociada o con cultivo microbiológico positivo de una zona estéril con clínica o radiología compatible con infección. • **IFI probable**: la suma de, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio micológico, más un criterio clínico <sup>23</sup>.

La detección del antígeno GM de la pared del *Aspergillus* es específica de esta infección y de gran ayuda al diagnóstico <sup>24</sup>.

Su monitorización en pacientes de alto riesgo permite el diagnóstico y tratamiento precoz de la infección. La combinación de la monitorización bisemanal de GM y el uso precoz de la TAC torácica de alta resolución, incluso en ausencia de sintomatología respiratoria, se ha demostrado muy útil en el manejo del paciente con riesgo de AI <sup>24</sup>.

El diagnóstico definitivo se establece por histología de la lesión (angioinvasividad y necrosis), junto con la visualización del hongo y el cultivo de la pieza histológica estéril <sup>24</sup>.

En el diagnóstico microbiológico la presencia de *Aspergillus* en esputo o lavado broncoalveolar (LBA) en pacientes VIH La aspergilosis del SNC debe incluirse en el diagnóstico diferencial de lesiones hipodensas cerebrales en el paciente con enfermedad avanzada y factores predisponentes <sup>25</sup>.

El tratamiento de elección es voriconazol (A—I) y anfotericina B (II – B) o anfotericina lipídica en las formas graves o itraconazol en las formas menos graves. El pronóstico es muy malo, pero ahora que ha mejorado el pronóstico de la infección por el VIH se

deben considerar tratamientos medicoquirúrgicos combinados en los casos de aspergiloma pulmonares, en lesiones focales del SNC o en otomastoiditis para evitar la diseminación al SNC <sup>26</sup>.

### **Mucormicosis**

Mucormicosis o zygomycosis es una infección aguda oportunista, causada por hongos de la clase *Zygomycetes* de la familia *Mucorales*. Dentro de esta familia los géneros más frecuentemente aislados son *Rhizopus*, *Mucor* y *Absidia*. Estos organismos viven en el ambiente y penetran en el organismo por inhalación de esporas a través de la vía aérea; a través de piel por heridas contusas abiertas, catéteres, líneas venosas); o por vía gastrointestinal. Su cuadro clínico más frecuente corresponde al compromiso rinocerebral y en segundo lugar el compromiso pulmonar <sup>26</sup>.

El aumento de pacientes que reciben terapias inmunosupresora y pacientes oncológicos son sometidos a quimioterapia más agresiva, ha permitido que esta afección se manifieste con mayor frecuencia. El pronto reconocimiento y tratamiento de ella conlleva un mejor pronóstico <sup>26</sup>.

La mortalidad global por Mucormicosis se aproxima al 40% y depende de la forma clínica de presentación, la enfermedad de base, y la extensión de la micosis. Se reconocen cinco formas clínicas de la infección: rinosinuso-orbitaria (RSO), pulmonar, gastrointestinal, diseminada y localizada en heridas y quemaduras. El cuadro clínico más frecuente es la infección rinosinuso-orbitaria que aparece en pacientes con diabetes mellitus (DM) mal controlada. La forma pulmonar se presenta en pacientes neutropénicos con enfermedades oncohematológicas, la localización cutánea se observa en pacientes con interrupciones en la integridad del revestimiento cutáneo-mucoso y la gastrointestinal en pacientes desnutridos graves <sup>27</sup>.

La presentación clínica es por lo general de inicio unilateral, extendiéndose rápidamente a tejidos contiguos, puede incluir disminución de la sensibilidad en paladar, obstrucción nasal, edema periorbitario, necrosis del paladar y del tabique nasal, rinorrea, epistaxis, ptosis palpebral, proptosis, oftalmoplejía, fiebre, afectación de pares craneales (III, IV,

V, VI, VII) y cuando se presentan alteraciones de las funciones mentales superiores y del estado de alerta, se asume su extensión cerebral <sup>27</sup>.

El diagnóstico es anatomopatológico y microbiológico. La observación directa de las hifas suelen ser grandes, anchas y ramificadas, no septadas y en ángulo recto. En la anatomía-patológica se evidencia la presencia de zygomycetes en los tejidos biopsiados produciendo invasión vascular <sup>28</sup>.

### **Fusarium**

Fusarium es un género de hongos de distribución universal, ubicuos y con gran importancia económica ya que son habituales fitopatógenos. En pacientes inmunosuprimidos la presentación clínica es enfermedad invasiva <sup>29</sup>.

En pacientes inmunocomprometidos, la fusariosis invasiva es la segunda causa de infección por filamentos después de Aspergillosis invasiva, con un aumento en su incidencia <sup>29</sup>.

En humanos: se han identificado 4 especies de 259 casos reportados Fusarium solani (~ 50%); Fusarium oxysporum (~ 20%); Fusarium verticillioides (~ 10%); Fusarium moniliforme (~ 10%) <sup>30</sup>.

Estas infecciones ocurren principalmente en pacientes con enfermedades hematológicas, en tratamiento quimioterápico y en trasplantados de medula ósea. Se han descrito algunos casos en grandes quemados <sup>30</sup>.

Fusarium es la causa de una amplia gama de infecciones en humanos que incluyen: superficial, local invasiva e infección invasiva diseminada <sup>31</sup>.

La diseminación ocurre en pacientes inmunocomprometidos y la sospecha de infección diseminada es elevada quienes presentan fiebre, aparición de críticamente enfermo con lesiones papulares y/o nodulares dolorosas con o sin necrosis central a predominio en las extremidades <sup>31</sup>.



La principal puerta de entrada es la vía respiratoria, ocasionando sinusitis, neumonía, o abrasiones de la piel, dependiendo del estado de inmunidad <sup>31</sup>.

El diagnóstico de fusariosis es establecido por el crecimiento del organismo de sitios estériles o de sitios no estériles (secreciones respiratorias, piel) <sup>32</sup>.

Los hemocultivos pueden procesarse en medios aeróbicos con inóculo bajos ( $10^2$  y  $10^3$  UFC/ml) y son positivo alrededor 50% de casos debido es uno de los pocos hongos filamentosos que esporula in vivo, siendo capaz de crecer en hemocultivos <sup>32</sup>.

La confirmación del diagnóstico de fusariosis requiere histopatología. En el tejido la presencia de hifas septadas, dicotomizada formando un ángulo agudo ( $< 45^\circ$ ) confirma el diagnóstico <sup>32</sup>.

*Fusarium* es resistente a la mayoría de antifúngicos. *Fusarium solani* y *Fusarium verticillioides* exhibe alta resistencia a anfotericina B y azoles. *Fusarium oxysporum* y *F. moniliforme* es susceptible a voriconazole y posaconazole <sup>32</sup>.

### **Infecciones en trasplantados.**

El trasplante de órgano sólido (TOS), constituye en la actualidad una opción terapéutica en muchas enfermedades humanas. En las dos últimas décadas, tanto la calidad de vida como la supervivencia después del trasplante, han mejorado de forma considerable, como resultado de los avances experimentados en las técnicas quirúrgicas, tratamiento inmunosupresor y de las complicaciones médicas. Sin embargo, las complicaciones infecciosas y el rechazo continúan siendo causas importantes de la morbilidad y mortalidad de estos enfermos. A pesar de que la incidencia de infecciones fúngicas es menor que las causadas por bacterias y virus, se asocian con una alta mortalidad.

Para explicar este hecho, se han considerado diversas razones que incluyen: a) la dificultad de un diagnóstico precoz, b) falta de un tratamiento eficaz en infecciones producidas por *Aspergillus* spp., c) toxicidad e interacción de algunos antifúngicos con drogas inmunosupresoras como tacrolimus y ciclosporina, d) los escasos datos de que

disponemos sobre la efectividad de la profilaxis antifúngica y e) la disminución de la inmunosupresión puede acarrear la pérdida del injerto.

Debido a la dificultad en establecer en algunos enfermos el diagnóstico exacto, la incidencia y mortalidad asociada con las infecciones fúngicas en TOS no está bien definida. En receptores de trasplante renal, la incidencia de infección fúngica oscila entre el 0-20%, hepático; 42%, páncreas asociado o no con renal 6-38%, corazón pulmón 10-35% e intestino delgado 33-53% <sup>32</sup>.

## **Justificación**

A lo largo de los últimos años las infecciones fúngicas invasivas en pacientes inmunosuprimidos parecieron haber sido controladas sin embargo la aparición de cepas resistentes a los antimicóticos a llevado nuevamente a los médicos a girar la atención en este tipo de infecciones microbianas.

El avance en la terapéutica del cáncer, terapia biológica, terapia antirretroviral para el VIH trajo consigo una serie de problemas de salud entre ellas las infecciones fúngicas oportunistas por lo que se volvieron un problema a resolver debido a la escases de información de estos agentes que no se presentaban como problema de salud hasta ese momento, actualmente en países del primer mundo las infecciones micóticas sistémicas son causa de muchas muertes, en nuestro país, que es considerando del tercer mundo las complicaciones en la salud de nuestros pacientes se hace mas evidente debido a la escasa cobertura de salud que existe para poder tratar a los pacientes con VIH, sin embargo no hay que dejar de mencionar que esta infección no solo es provocado en pacientes con este mortal virus sino también por otras enfermedades que provocan la inmunosupresión, como las enfermedades autoinmunes que requieren altas dosis de corticoides o pacientes que son tratados por problema de cáncer o aquellos que requieren terapia inmunosupresora por trasplantes, ente otras.

Es en ese sentido que se requiere aportar todo tipo de información que ayude a poder visualizar mejor este problema para adoptar medidas de salud que logren controlar este problema que se presenta cada vez mas frecuente en nuestro país a sabiendas de la distribución mundial de estos agentes.

El presente trabajo busca aportar la información que permita monitorizar la incidencia de estos agentes en un hospital de referencia de Lima.

### **2.5.1 Justificación Práctica**

La justificación práctica del problema expone las razones acerca de la utilidad y aplicabilidad de los resultados del estudio y de la importancia objetiva de analizar los hechos que los constituyen y de la posibilidad de llegar a conclusiones lógicas de su solución y cuando su desarrollo ayuda a resolver un problema o proponer estrategias que cuando se aplican contribuyen a resolverlo.

### **2.5.2 Justificación Legal**

En nuestro país, en la búsqueda de mejoramiento de la profesión médica, se viene operando varios mecanismos complementarios al término de la formación médica siendo una de ellas el Sistema nacional de Residentado Médico, organismo responsable de la formación de especialistas en el Perú, la misma que tiene sus antecedentes en 1972 fecha en que se inicia formalmente un Programa Escolarizado cuyos primeros avances se dan en 1974 por el Consejo Nacional de la Universidad Peruana que norma el llamado Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana para pasar en 1976 por las Normas para el Sistema Nacional de Formación de Especialistas en Medicina Humana de breve duración debido a que en 1988 con el IDS 008-88-SA y RS 009-88-SA se dan las normas del sistema actualmente en vigencia.

La presente investigación se realizará en cumplimiento de la normatividad vigente del Residentado médico y observando todas las normas de ética requeridas para llevar a cabo una investigación científica en todo el proceso metodológico diseñado.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se realizó en todos los pacientes inmunosuprimidos hospitalizados en el servicio de Medicina N° 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Lima entre enero a diciembre del 2013. Se utilizó un método de muestreo no probabilístico, donde se considero la edad, género, el tiempo de enfermedad así como la causa de inmunosupresión, el tiempo de hospitalización, el órgano comprometido y el agente micótico. Así como datos demográficos para correlacionar con la variable independiente donde se llego a conclusiones que se plasmaron en el presente informe final.

#### **Tipo de Estudio**

Se diseño un estudio descriptivo, de tipo retrospectivo y transversal para determinar cuál es la incidencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes inmunosuprimidos hospitalizados, del servicio de Medicina N° 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Lima. Enero a Diciembre 2013.

#### **Diseño de la investigación**

El estudio se realizó de la siguiente manera:

1. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes inmunosuprimidos hospitalizados en el servicio Medicina N 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Lima y se seleccionaron aquellas que tengan un diagnóstico de infección fúngica invasiva y que además cumplieron con los criterios de inclusión señalados.
2. Se revisaron los registros de estadística, del servicio de Medicina N°1 cotejando los resultados con los encontrados en las historias clínicas.

3. Se confecciono una ficha de recolección de datos, la misma que contenía la siguiente información:

- Género
- Edad
- Enfermedad que padece
- Tiempo de la enfermedad
- El tiempo de hospitalización
- Tipo de infección fúngica invasiva diagnosticada
- Sitio de la infección fúngica invasiva

Estos datos fueron obtenidos de la historia clínica del paciente.

4. Se asignó un código a cada historia clínica para garantizar la privacidad de los pacientes.

5. Una vez consignados todos los datos en la ficha de recolección de datos se procesó dicha información en el programa estadístico SPSS, versión 15.0.

### **Universo**

El universo estuvo constituido por todas las historias clínicas de los pacientes inmunosuprimidos hospitalizados del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo Enero a Diciembre 2013 .

### **Población**

La población constituida por todas las historias clínicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección fúngica invasiva, del Servicio de Medicina N° 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Lima. Enero a Diciembre 2013.

### **Muestra de Estudio o tamaño muestral**

La muestra estuvo constituida por todas las historias clínicas de los pacientes inmunosuprimidos hospitalizados con diagnóstico de infección fúngica invasiva, del servicio de Medicina N° 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Lima. Enero a Diciembre 2013, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

### **Técnica y Método del Trabajo**

Instrumentos usados:

- Ficha de recolección de datos, elaborada para el presente estudio conteniendo los datos señalados.
- Historias clínicas de los pacientes inmunosuprimidos hospitalizados incluidas en el estudio.
- Informes y registros del servicio de Medicina N° 1, Patología Clínica y Archivo central del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

### **Criterios de Inclusión y Exclusión**

#### **Criterios de Inclusión:**

a) Fueron incluidas en el estudio todas las historias clínicas de los pacientes inmunosuprimidos hospitalizados en el Servicio de Medicina N° 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Lima. Enero a Diciembre del 2013 que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.

- Pacientes con Dx. Neoplasia Hematológica en neutropenia severa ( $< 500$  Neutrófilos/mm<sup>3</sup>) y prolongada ( $\geq 7$  días) que cumplieron con criterios para IFI según EORTC: y el diagnostico microbiológico se hizo de la siguiente manera:

- **IFI probada:** histocitopatología positiva con hifas o esporas a partir de una biopsia o de una aspiración con aguja, con evidencia de lesión hística asociada o con cultivo microbiológico positivo de una zona estéril con clínica o radiología compatible con infección.

- **IFI probable:** la suma de, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio micológico, más un criterio clínico<sup>23</sup>.

- Se usó la cuantificación del antígeno Galactomanano sérico y en el lavado broncoalveolar como biomarcador de Aspergilosis invasiva tomando punto de corte sérico  $>0.5$  Índice densidad óptica y para Lavado broncoalveolar  $>1.0$  densidad óptica.<sup>24</sup>

- Pacientes con Diagnóstico de VIH estadio 3. según que clasificación CDC, OMS

- Uso de corticoides  $> 20\text{mg/día}$  y mayor a 10 días

- Uso de Anticuerpos Monoclonales.

- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. descompensada

### **Criterios de Exclusión:**

a) Fueron excluidas todas las historias clínicas que no contengan los datos requeridos en la ficha de recolección de datos elaborada para el estudio.

b) Las historias clínicas que se encontraron deterioradas o con datos ilegibles.

### **Instrumentos usados:**

- Ficha de recolección de datos, elaborada para el presente estudio en relación a:

-Datos demográficos, para comparar los resultados obtenidos en el grupo de estudio.

-Datos de la Variable Dependiente, a nivel conceptual general y específico.

-Datos de la Variable Independiente, a nivel conceptual general y específico.

- Historias Clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Informes y Registros del servicio de Medicina N° 1, Patología Clínica y Archivo central del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

### **Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros**

#### **Procedimientos de recolección:**

##### **Periodo de recolección de datos**

De acuerdo al cronograma de actividades, se ejecutó entre enero del 2013 y enero del 2014

#### **Procesamiento y análisis de datos**

##### **Procesamiento de Datos**

Se procedió a seleccionar las hojas de recolección completamente llenas y sin incongruencias. No se completaron los datos faltantes de las historias clínicas.

Se desearon las hojas de recolección de datos que no cumplieron con los requisitos y los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

##### **Fuentes de Información**

Se tomaron los datos básicos de las historias clínicas y del libro de ingresos del Servicio de Medicina N° 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. También fueron revisados los registros del área de archivo de las historias clínicas y de placas radiográficas.

##### **Elaboración de Datos**



Se consideraron las siguientes fases:

**Revisión de los Datos:** Para examinar en forma crítica cada uno de los instrumentos utilizados (control de calidad), a fin de poder hacer las correcciones pertinentes.

**Codificación de los Datos:** De no haberlo hecho en la etapa de recolección de la información, se transformaron los datos en códigos numéricos, de acuerdo a la respuesta esperada en el formulario ad hoc, según el dominio de la variable.

**Clasificación de los datos:** En base a la codificación, escala de medición e indicadores – valoración de cada variable identificada en el estudio.

**Recuento de los datos:** De acuerdo al método utilizado para conseguir el plan de tabulación necesaria, en esta investigación se utilizó un programa informático para obtener las matrices de tabulación o tablas en blanco necesarias.

Se digitaron los datos de las variables, en una base de datos del programa SPSS versión 21 para ambiente Windows 7, para lo cual se etiquetó y se definió el rango de cada variable.

Así mismo una vez obtenidos los resultados con la valoración estadística correspondiente, se elaboraron gráficos de los resultados relevantes en EXCEL 2007. Mientras que la redacción se hizo en Word 2007. Algunos gráficos, especialmente los numéricos se realizaron en STATA versión 10

### **Análisis estadístico**

#### **a) Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis descriptivo bivalente, de interés en la posición y dispersión en las medidas de resumen para la comparación de los resultados obtenidos por el servicio de Medicina N° 1 y de las historias clínicas de los

pacientes inmunosuprimidos con infecciones micóticas. (V. Independiente); en las siguientes situaciones:

- Para comparar la distribución de los pacientes según datos demográficos, referentes a la medición de valores sobre N°, %.
- Para comparar la evaluación de los resultados en base al tipo de infección micótica de los pacientes inmunosuprimidos con diagnostico de micosis, referente a N° y %.
- Para comparar el tiempo de hospitalización y la infección micótica de los pacientes inmunosuprimidos diagnosticados de micosis.

Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentajes, las cuantitativas como promedio y desviación estándar.

#### IV. RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 39 pacientes diagnosticados con inmunosupresión que presentaron infección fúngica invasiva y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, fueron evaluados, diagnosticados y tratados por el servicio de Medicina 1 del HNGAI, arrojando los siguientes resultados estadísticos:

- En cuanto al **género**, se determinó que las mujeres presentaron una menor incidencia con 15 casos lo que representó el 38.5% del total, en comparación con los varones quienes se presentaron en la mayoría de los casos con 24 pacientes, significando el 61.5% del total de los casos, tal como se aprecia en la figura 1.

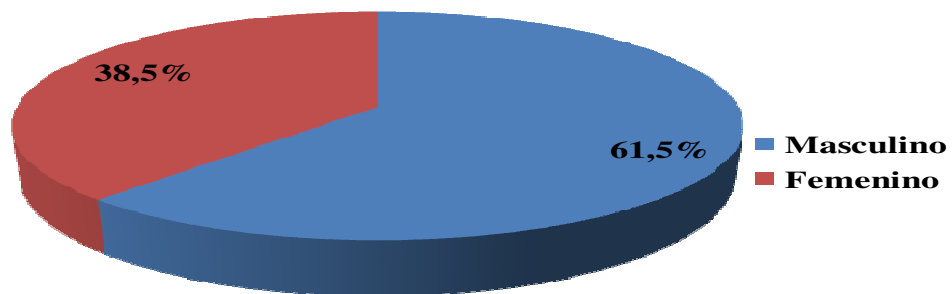


FIGURA 1.

PORCENTAJE DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON INFECCION  
FUNGICA INVASIVA SEGÚN GÉNERO

- Al realizar el estudio de los **grupos etáreos** se encontró que el grupo comprendido entre los 41 y 50 años presentaba una mayor incidencia con el 35.9% seguido de los que se encontraban entre los 31 y 40 años de edad, con el 23.1% mientras el grupo etareo que presentó una menor incidencia fueron aquellos comprendidos entre los mayores de 60 años y como se muestra en la figura 2.

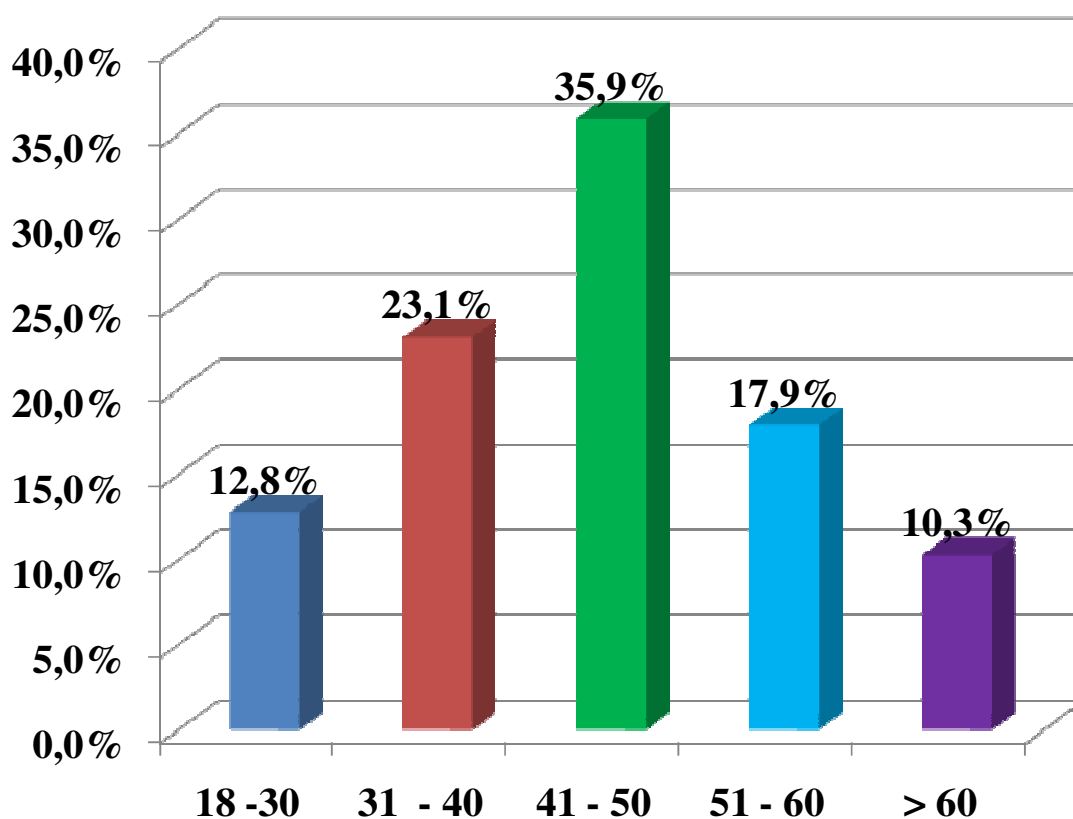


FIGURA 2.

PORCENTAJE DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON INFECCION  
FUNGICA INVASIVA SEGÚN GRUPO ETAREO

- Al determinar el **tiempo de hospitalización** se encontró que 34 pacientes inmunosuprimidos que sufrieron de invasión fúngica tuvieron un tiempo de hospitalización de 8 a 15 días lo que significó el 87.1%; 4 pacientes presentaron un tiempo de hospitalización comprendido 0 a 7 días representando un 10.3%; mientras que solo 1 paciente inmunosuprimido que sufrió de invasión fúngica tuvo un tiempo de hospitalización mayor a los 15 días, representando el 2.6% de la muestra, demostrando un diferencia estadísticamente significativa, tal como se aprecia en la figura 3.

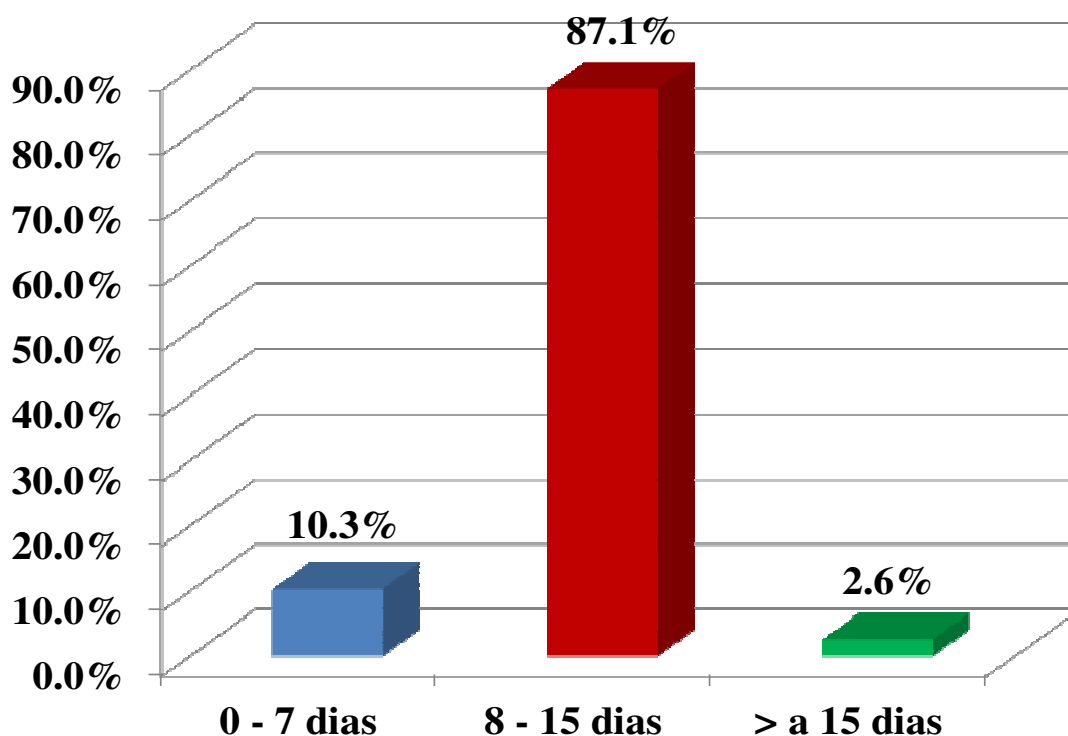


FIGURA 3.

PORCENTAJE DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON INFECCION  
FUNGICA INVASIVA SEGÚN TIEMPO DE HOSPITALIZACION

- Con respecto a la causa de la **inmunosupresión**, se determinó que el virus de inmunodeficiencia humana fue la principal causa con una incidencia de 15 casos lo que representó el 38.5% del total; las enfermedades onco - hematológicas con 10 casos, equivale el 25.6% del total; seguido de 06 pacientes con indicación de corticoides representando un 15.4% del total y por último 1 paciente con indicación de anticuerpos monoclonales representado 2.6%, tal como se aprecia en la figura 4.

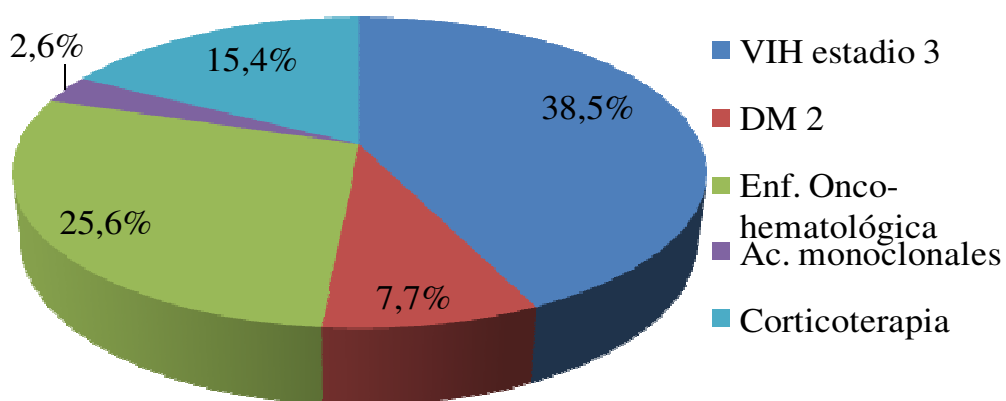


FIGURA 4.

PORCENTAJE DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON INFECCION  
FUNGICA INVASIVA SEGÚN CAUSA DE INMUNOSUPRESION

- En la figura 5 se determinó el **tiempo de enfermedad** se encontró que 31 pacientes inmunosuprimidos que sufrieron de invasión fúngica tuvieron un tiempo de enfermedad mayor a 15 días lo que significó el 79.5%, mientras que 2 pacientes inmunosuprimidos sufrieron de invasión fúngica tuvieron un tiempo de enfermedad de 0 a 7 días, representando el 5.1% de la muestra.

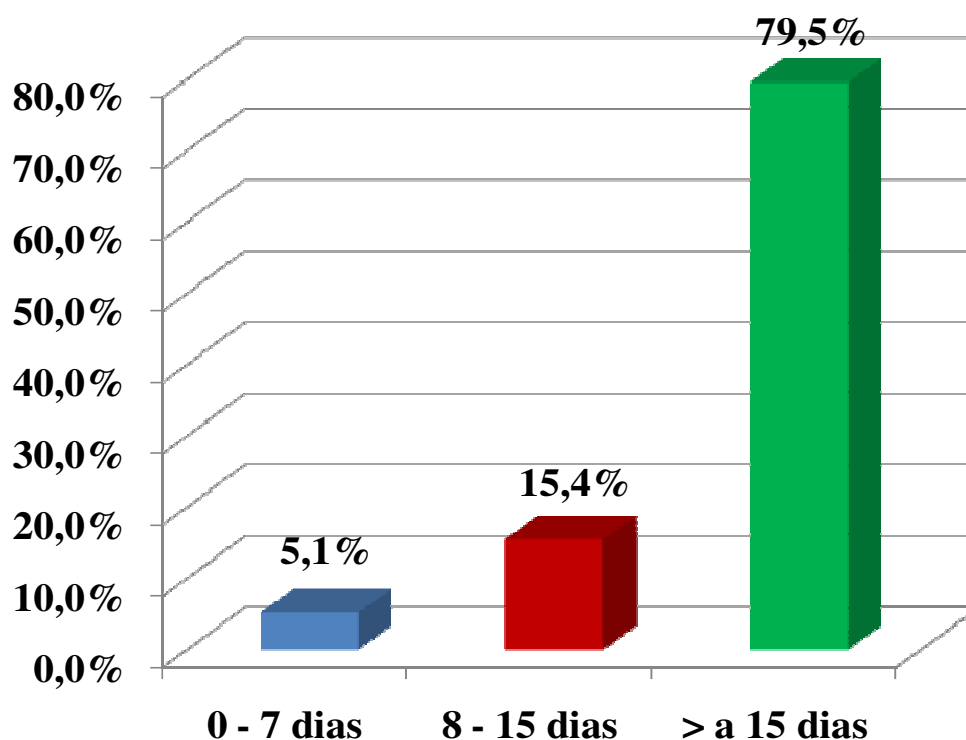


FIGURA 5.

PORCENTAJE DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON INFECCION  
FUNGICA INVASIVA SEGÚN TIEMPO DE ENFERMEDAD

- En la figura 6, se encontró que el **órgano comprometido** en la infección que presentó una mayor incidencia de casos fue sangre con 58 casos, representando el 59% del total de la muestra, seguido de las fungemias en pulmón donde se registraron 8 casos, significando el 20.5% del total; mientras que el cerebro presentó la menor incidencia con 3 casos, lo que representó el 7.7% del total de la muestra seleccionada.

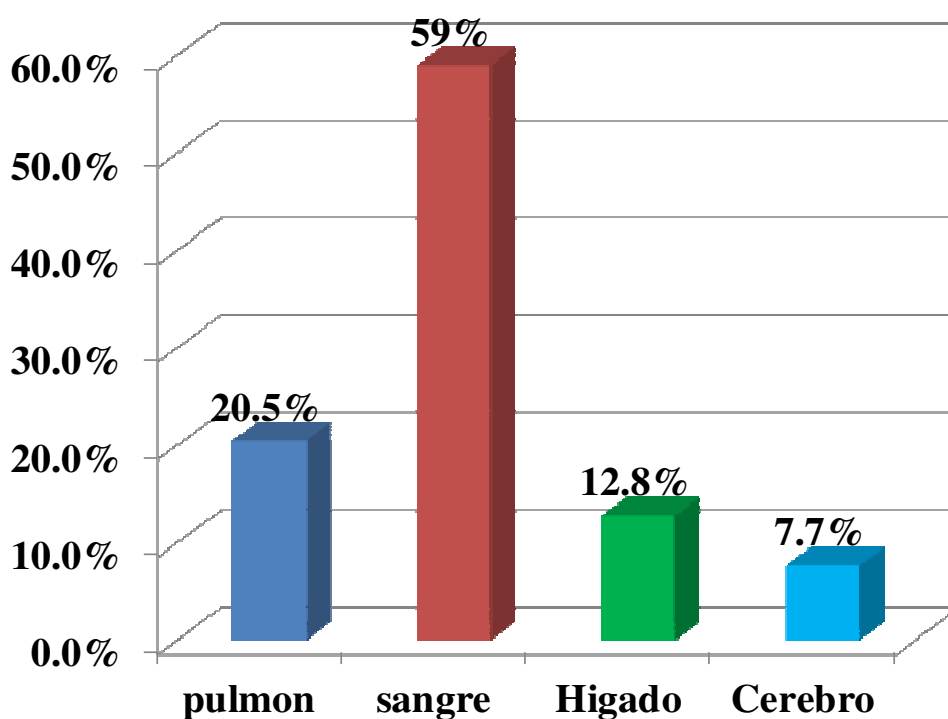


FIGURA 6.

PORCENTAJE DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON INFECCION  
FUNGICA INVASIVA SEGÚN ORGANO COMPROMETIDO

- En la figura 7, se aprecia el **agente micótico**, encontrándose que existe una mayor incidencia de infecciones por *Cándida* con 16 casos, significando el 41% seguido de



el *Aspergillus* con 12 casos representando el 30.8% del total de la muestra, en el caso del *Fusarium* y *Mucormicosis*, estos se presentaron en 1 caso significando el 2.6% del total

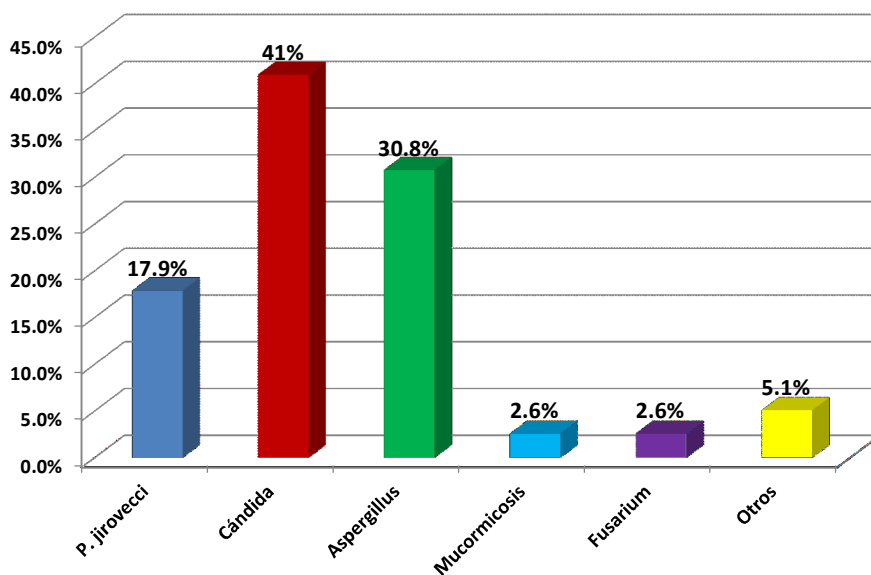


FIGURA 7.  
PORCENTAJE DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON INFECCION  
FUNGICA INVASIVA SEGÚN AGENTE MICOTICO

## V. DISCUSION

Dentro de las infecciones invasivas en inmunosuprimidos, las infecciones fúngicas se han convertido en un tema difícil de tratar debido principalmente a lo complejo y a la pobre respuesta en el tratamiento, en ese sentido las investigaciones en pacientes inmunosuprimidos deben aportar información que nos permita tener una visión real del problema para poder adoptar medidas preventivas, en ese sentido en el presente trabajo se logró encontrar una mayor incidencia del género masculino a diferencia del femenino, como es sabido la inmunosupresión ya no es exclusiva de un género en particular por el contrario se a convertido en un síndrome que no diferencia géneros, debido en gran medida a un gran numero de factores, muchos de los cuales son provocados y en otros casos adquiridos <sup>1</sup>.

Otro factor a tomar en cuenta es el grupo etáreo en que este síndrome se presenta, encontrándose que en la gran mayoría de casos están comprendidos entre los 41 y 50 años, esto se debe en gran mediada a que existe un mayor acceso a los servicios de salud, sumado a la aparición de nuevas drogas que buscan controlar las infecciones invasivas en los inmunosuprimidos, lo que provoca que la aparición de estas enfermedades tengan una aparición mas tardía, en ese sentido la edad sigue siendo un factor importante para poder tomar en cuenta en futuros programa preventivos ya que la presencia de esta patología en los grupos de pacientes jóvenes hacen mas complejo el tratamiento y por ende las consecuencias podrían ser fatales para los mismos <sup>1,3</sup>.

Con respecto al tiempo de enfermedad debemos comentar que el hospital Guillermo Almenara Irigoyen es un centro de alta poder resolutivo, en ese sentido cuenta con

personal asistencial de primer nivel que están en capacidad de brindar a este tipo de pacientes los mejores cuidados para su recuperación, sin embargo lo complejo del tratamiento para las infecciones fúngicas invasivas hacen que en muchos casos no se logre el éxito esperado, en ese sentido el tiempo de enfermedad en la mayoría de los casos sobrepase los 15 días, lo que se corrobora con lo encontrado en el tiempo de hospitalización que en la gran mayoría de casos están comprendidos entre los 8 y 15 días, corroborando que los cuidados terapéuticos de los profesionales se hacen evidentes a favor de los pacientes.

Tal vez la información que mas preocupa es la causa de inmunosupresión, encontrándose que la gran mayoría de estos pacientes eran por infección al virus de VIH, si bien es sabido el gran avance de esta enfermedad en los últimos tiempo, es también de mucha importancia la vigilancia que se debe tener con esta enfermedad que se manifiesta en muchos casos en la etapa final, por lo que los programas que busquen disminuir e identificar a estos pacientes a fin de poder adoptar medidas que eviten llegar a la inmunosupresión y en caso esta se produzca evitar las infecciones fúngicas que como hemos venido señalando son de difícil manejo terapéutico <sup>9,11</sup>.

No es de sorprender que las vías de ingreso de los agentes microbianos son las vías aéreas y la vía digestiva, en el caso de los hongo estos ingresan con mayor facilidad por la vía aérea ya que en el caso de la digestiva existen barreras de protección mas eficientes, el órgano mas comprometido es el pulmón, sin embargo no se debe dejar de lado un control de los demás órganos y sistema del cuerpo ya que cuanto más frecuente sea un órgano de ser infectado mas complicado será el tratamiento, en ese sentido se debe evitar que estas sean cada vez mas frecuentes <sup>14,18</sup>.

En diversos estudios realizados sobre las infecciones oportunistas en pacientes con inmunosupresión, salen a relucir los hongos como la principal causa de las infecciones invasivas y a la cabeza siempre las levaduras con la *Cándida* spp. como su principal representante, sin embargo en el caso de los hongos filamentosos *Aspergillus* spp. encabeza la lista, en lo que existe cierta discrepancia es en el porcentaje entre uno y otro, ya que en algunos estudios muestran a otro agentes filamentosos con una mayor incidencia, lo que si debe destacar es que los hongos en muchos caso están presentes en ciertas zonas por sus características ambientales, de ahí que existen zonas donde haya una mayor presencia de hongos levaduriformes así como zonas con una mayor incidencia de hongos filamentosos y de con las variantes que estos presentan, por tal motivo se hace indispensable poder identificar el agente etiológico más frecuente para poder tener una mejor visión de los agentes locales e identificar los casos que hayan sido importados con el propósito de poder actuar en los casos de brotes epidemiológicos que conlleven a un problema de sanidad sobre todo en los pacientes inmunosuprimidos que se encuentran hospitalizados <sup>13,16</sup>.

## **V. CONCLUSIONES**

1. Las infecciones micóticas invasivas en pacientes inmunosuprimidos del servicio de medicina 1 del HNGAI son mas frecuentes en varones.
2. El grupo etareo de los pacientes inmunosuprimidos del servicio de medicina 1 del HNGAI con infecciones fúngicas invasivas con mayor incidencia son los comprendidos entre los 41 a 50 años.
3. El tiempo de hospitalización de mayor incidencia en pacientes inmunosuprimidos del servicio de medicina 1 del HNGAI con infecciones fúngicas invasivas comprendido entre 8 y 15 días.
4. La causa de inmunosupresión mas frecuente que causa infecciones fúngicas invasivas es el VIH
5. El órgano mas comprometidos en los pacientes inmunosuprimidos del servicio de medicina 1 del HNGAI con infecciones fúngicas es la sangre.
6. El agente fúngico mas frecuente en pacientes inmunosuprimidos del servicio de medicina 1 del HNGAI fue *Candida spp.*.
7. El tiempo de enfermedad hospitalización de mayor incidencia en pacientes inmunosuprimidos del servicio de medicina 1 del HNGAI con infecciones fúngicas invasivas es mayor a 15 días.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Banerjee U. Progress in diagnosis of opportunistic infections in HIV/AIDS. Indian J Med Res. 2005; 121: 395-406.
2. Nyamande K, Lalloo U, York D et al. Low sensitivity of a nested polymerase chain reaction in oropharyngeal washings for the diagnosis of pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients. Chest. 2005; 128: 167-71.
3. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin. Microbiol Rev 2005; 18: 556-69.
4. Pappalardo M, Melhem M. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003; 45: 299-305.
5. Deepe Jr. G. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandell, G, Bennett J, Dolin R (editors). Principles and practice of infectious diseases. Philladelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 3012-26.
6. Carmona E, Limper A. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. Ther Adv Respir Dis 2011; 5(1):41–59.
7. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y et al (2012) Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol 50(1):7–15.
8. Daly K, Koch J, Levin L et al. Enzyme-linked immunosorbent assay and serologic responses to *Pneumocystis jirovecii*. Emerg. Infect. Dis. 2004; 10: 848-54.

9. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003; 5: 22-9.
10. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al (2004) Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 39(2):199-205.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America MMWR 2009; 58 (No. RR- 4). Atlanta, 2009.
12. Wang E, et al. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: not yet an infection of the past. *Transpl Infect Dis* 2012;14(5):519–25.
13. Yang Y, Lo H, Hung C, Li Y. Effect of prolonged HAART on oral colonization with *Candida* and candidiasis. *BMC Infect Dis*. 2006; 20: 6-8.
14. Denning D, Kibbler C, Barnes R. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 230–240
15. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B ,et al. A bedside scoring system (‘*Candida score*’) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730–7.
16. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 18 Supplement 7, December 2012

17. Paphitou N, Ostrosky-Zeichner L, Rex J. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005;43:235–43.
18. Pontón J, Del Palacio A. Avances y limitaciones del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por levaduras. *Rev. Iberoam Micol* 2007; 24;181-186.
19. Persat F, Ranque S, Derouin F, Michel-Nguyen A et al. Contribution of the (1→3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46: 1009-1013.
20. Ruhnke M. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: prophylaxis and treatment. *Drugs*. 2004; 64:1163-80.
21. Bergeron A. et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2012; 119(8):1831-837.
22. Johnson L, Kauffman C. Voriconazole A new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2003;36:630-7.
23. De Pauw B, Walsh T, Donnelly J, Stenvens D, Edwards J et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (12):1813-21.
24. Nucci M, Nouer S, Graziutti M, Kumar N, Barlogie B, Anaissie E. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for



- inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies. Clin Infect Dis. 2010;51(11):1273–80
25. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. Haematologica. 2010;95(4):644–50.
  26. Skiada F, Lanternier A et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia(ECIL3). Haematologica. 2013; 98(4):492-504.
  27. Brad S, John Edwards Jr. and Ashraf Ibrahim. Novel Perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, Presentation, and Management. Clin Microbiol Rev. Jul 2005; 18(3): 556–569.
  28. Kontoyiannis D. et al. Future Directions in Mucormycosis Research. Clin Infect Dis. 2012; 54(Suppl 1): S79–S85.
  29. Lortholary O, Obenga G et al. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010;54: 4446–4450.
  30. Garnica M, Nucci M. Epidemiology of Fusariosis. Curr Fungal Infect Rep. 2013;7(4): 301-305.
  31. Nucci M., Anaissie E. Fusarium Infections in Immunocompromised Patients Clin. Microbiol. Rev. 2007, 20(4):695.
  32. Carol A. *Fusarium* Infections. Infectio. 2012;16(Supl 3): S38-S43.

# **Anexos**

## **ANEXO 1**

### **FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA N°1 CON INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN DE LIMA. ENERO A DICIEMBRE 2013.**

Código: .....

#### **I.- Genero:**

- a.- Masculino
- b.- Femenino

#### **II.-Edad**

- a.- 18 – 30 años
- b.- 31 – 40 años
- c.- 41 – 50 años
- d.- 51 – 60 años
- e.- > 60 años

#### **III.-Tiempo de Enfermedad:**

- a.- 0 – 7 días
- b.- 8 – 15 días
- c.- más de 15 días

#### **IV.-Causa de inmunosupresión:**

- a.- Infección HIV estadio 3
- b.- Corticoterapia
- c.- Enfermedad Onco-Hematológica
- d.- Diabetes Mellitus 2

- e.- Anticuerpo Monoclonales.
- f.- Otros

**V.-Tiempo de hospitalización:**

- a.- 0 – 7 días
- b.- 8 – 15 días
- c.- más de 15 días

**VI. Órgano comprometido en Infección Fúngica Invasiva:**

- a.- Sangre
- b.- Pulmón
- c.- Hígado
- d.- Bazo
- e.- Cerebro

**VII.-Agente micótico:**

- a.- Pneumocystis jirovecii
- b.- Cándida
- c.- Aspergillus
- e.- Mucormycosis
- f.- Fusarium
- g.- Otros